

Title	Insulin Secretion to Glucose as Well as Nonglucose Stimuli Is Impaired in Spontaneously Diabetic Nagoya-Shibata-Yasuda Mice
Author(s)	濱田, 洋一
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46212
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	はま だ よう いち 濱 田 洋 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 9 7 5 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 7 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Insulin Secretion to Glucose as Well as Nonglucose Stimuli Is Impaired in Spontaneously Diabetic Nagoya-Shibata-Yasuda Mice (2 型糖尿病モデル動物 NSY マウスにおける膵 B 細胞機能障害の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 萩原 俊男 (副査) 教 授 宮崎 純一 教 授 下村伊一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

2 型糖尿病の 2 大成因はインスリン抵抗性とインスリン分泌障害であり、日本人 2 型糖尿病においては欧米に比しインスリン分泌障害の関与がより大きいとされている。

従来の 2 型糖尿病モデルである ob/ob マウス、fa/fa ラットにおいては肥満・インスリン抵抗性が主体であり、インスリン分泌障害は軽微である。このため日本人 2 型糖尿病の成因ならびに病態解明により適したインスリン抵抗性とインスリン分泌障害を共に認めるモデル動物が不可欠である。

NSY マウスは加齢に伴い耐糖能が著明に低下し、雄性 NSY マウスのほぼ全例が 48 週齢までに糖尿病を発症する。NSY マウスではインスリン抵抗性に加えてブドウ糖負荷試験に対するインスリン分泌低下を顕著に認めることから、日本人 2 型糖尿病のモデルとしての有用性を報告してきた。

本研究では、NSY マウスにおけるインスリン分泌低下のメカニズムを解明する目的で、in vitro における膵 B 細胞機能を解析した。

【方法】

雄性 NSY マウスおよび C3H/He マウスを対象とした。

方法は、36 週齢のマウスよりコラゲネース法によりラ氏島を単離し、各種インスリン分泌刺激物質を含む Hanks 溶液で 1 時間培養の後、培養液中のインスリン濃度を測定した。ラ氏島サイズの違いによる影響を除くため、インスリン分泌量はラ氏島の DNA で補正して解析した。また 36 週齢のマウスより acid-ethanol 方を用いてインスリンを抽出しラ氏島中のインスリン含量を測定した。

インスリン分泌刺激物質として、インスリン分泌経路の異なるステップに作用する物質、即ち各種濃度グルコース (5.5、8.3、11.1、16.7、27.8 mmol/L)、非グルコース刺激として、glibenclamide、L-Arginine、そして Ca チャネルオープナーである BayK8644 を用いた。

【成績】

1. グルコースに対しては、NSY マウス、C3H/He マウス共に濃度依存性にインスリン分泌を認めた。
2. NSY マウスでは 5.5 mmol/L glucose に対するインスリン分泌は C3H/He マウスに比し有意な差を認めなかったが (NSY vs. C3H : 30.3 ± 2.0 vs. 31.2 ± 2.5 pg/ng islet DNA \cdot 60 min)、11.1 mmol/L 以上の高濃度グルコースに

対するインスリン分泌は C3H/He マウスに比し有意に低下していた (at 11.1 mmol/L, NSY vs. C3H: 41.3 ± 1.6 vs. 57.3 ± 5.6 pg/ng islet DNA \cdot 60 min; $p < 0.01$)。

3. NSY マウスではグルコースに対する最大インスリン分泌能は C3H マウスに比し有意に低下していたが (NSY vs. C3H/He: 44.8 ± 2.9 vs. 60.8 ± 6.1 pg/ng islet DNA \cdot 60min; $p < 0.05$)、インスリン分泌のブドウ糖感受性は C3H マウスとほぼ同じであった (EC50, NSY vs. C3H/He: 8.2 vs. 8.7 mmol/L)。

4. NSY マウスでは glibenclamide (NSY vs. C3H/He: $151\% \pm 9\%$ vs. $203\% \pm 22\%$ of basal; $p < 0.01$)、arginine (NSY vs. C3H/He: $154\% \pm 11\%$ vs. $197\% \pm 14\%$ of basal; $p < 0.05$) に対するインスリン分泌も C3H/He マウスに比し有意に低下していた。

5. NSY マウスでは 0.1 mmol/L 以上の BayK8644 に対するインスリン分泌は C3H マウスに比し有意に低下していた (at 0.1 mmol/L, NSY vs. C3H/He: $162\% \pm 19\%$ vs. $225\% \pm 20\%$ of basal; $p < 0.05$)。

6. NSY マウスでは C3H マウスに比べ、ラ氏島あたりのインスリン含量は有意に高値であった (NSY vs. C3H/He: 775 ± 56 vs. 441 ± 42 ng/10 islets; $p < 0.05$)。

【総括】

NSY マウスにおいてはグルコースのみならず非グルコース刺激に対してもインスリン分泌反応が低下しており、NSY マウスにおける耐糖能障害の成因にインスリン分泌低下が強く関与していることが示された。またその機序として ATP 依存性 K^+ チャネルを介するインスリン分泌経路における Ca チャネルおよびそれ以降のインスリン分泌経路の異常が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は 2 型糖尿病モデルマウスである NSY マウスのインスリン分泌低下の機序について検討を行ったものである。NSY マウスはインスリン抵抗性とインスリン分泌障害を基盤として年齢依存性に糖尿病を発症するヒト 2 型糖尿病の優れたモデル動物である。この NSY マウスのインスリン分泌を、コラゲネース法によって得られた単離ラ氏島を用いて in vitro で詳細に解析することにより、障害部位の同定ならびにメカニズムの解明を目的としたものである。インスリン分泌機序の各ステップに作用するインスリン分泌刺激物質を駆使してインスリン分泌反応を解析した結果、NSY マウスにおいてはグルコース刺激のみならず、非グルコース刺激であるスルフォニル尿素薬 (glibenclamide)、アミノ酸 (L-arginine)、Ca チャネルオープナー (BayK8644) に対してもインスリン分泌が低下していることを見出した。

本研究により、NSY マウスにおけるインスリン分泌の低下が in vitro でも認められることを証明するとともに、インスリン分泌障害の機序として ATP 依存性 K^+ チャネルを介するインスリン分泌経路における Ca チャネルおよびそれ以降のインスリン分泌経路の障害が関与する可能性を示した。この結果はヒト 2 型糖尿病のインスリン分泌低下の機序を研究する上で重要な情報を提供するとともに、糖尿病の予防・治療にも資するものであり、学位に値するものと認める。